(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/85758 A2

(51) Internationale Patentklassifikation7:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP01/05416

C07K 1/00

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 2001 (11.05.2001)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

00110039.5

12. Mai 2000 (12.05.2000)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEININGHAUS, Carsten [DE/CH]; Terbinerstrasse 73, CH-3930 Visp

(74) Gemeinsamer Vertreter: LONZA AG; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden BestimmungsstaatenAE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, RJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

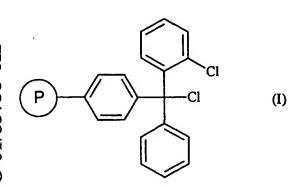
Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYMER-BONDED 2-CHLOROTRITYL CHLORIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYMERGEBUNDENEM 2-CHLORTRITYLCHLORID



- (57) Abstract: The invention relates to a method for producing polymer-bonded 2-chlorotrityl chloride of formula (I), wherein P means a polymer support, preferably crosslinked polystyrene, by reacting a corresponding carboxylic acid with hydrogen chloride. The method enables the support resin from the solid-phase peptide synthesis produced after the splitting-off of the peptide to be re-used.
- (57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel (I), worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Chlorwasserstoff. Das Verfahren

ermöglicht die Wiederverwertung des nach der Abspaltung des Peptids anfallenden Trägerharzes der Festphasen-Peptidsynthese.

1

Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel

5

worin das Symbol P einen polymeren Träger und vorzugsweise ein vernetztes

Polystyrolharz bedeutet.

10

15

Polymergebundenes 2-Chlortritylchlorid ist ein kommerziell erhältliches (Calbiochem-Novabiochem AG, Läufelfingen, Schweiz, Produkt Nr. 01-64-0021) Reagenz zur Fest-phasensynthese von Peptiden. Es wird hierbei zunächst mit einer N-geschützten Aminosäure, die den C-Terminus des zu synthetisierenden Peptids bildet, zu dem entsprechenden Tritylester umgesetzt. Nach Aufbau der Peptidkette wird das Peptid durch Behandlung mit einer Carbonsäure, beispielsweise verdünnter Trifluoressigsäure oder Essigsäure, abgespalten, wobei sich der entsprechende polymergebundene Tritylester der Formel

WO 01/85758 PCT/EP01/05416

worin R eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Haloalkylgruppe und vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl bedeutet, bildet. Das Harz ist damit verbraucht und kann in dieser Form nicht mehr zu weiteren Synthesen eingesetzt werden.

Unter C₁₋₄-Alkyl sind hier und im Folgenden alle Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, also Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Unter C₁₋₄-Haloalkyl sind entsprechend alle C₁₋₄-Alkylgruppen mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen als Substituenten zu verstehen, vorzugsweise perfluorierte C₁₋₄-Alkylgruppen wie Trifluormethyl.

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher, ein Verfahren bereitzustellen, das aus dem nach Abspaltung des Peptids anfallenden acyloxylierten Harz (II) wieder das polymergebundene 2-Chlortritylchlorid regeneriert, welches dann erneut zu Peptidsynthesen verwendet werden kann.

15

20

25

30

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe durch das Verfahren nach Patentanspruch 1 gelöst.

Es wurde gefunden, dass durch einfaches Behandeln des acyloxylierten Harzes (II) mit Chlorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel das polymergebundene 2-Chlortritylchlorid (I) regeneriert werden kann. Da es sich bei dem Austausch von Carboxylat gegen Chlorid offenbar um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, wird die Behandlung vorteilhaft mehrmals mit frischem Lösungsmittel wiederholt, um die freigesetzte Carbonsäure aus dem System zu entfernen und so einen vollständigen Austausch zu erzielen. Es ist auch möglich, eine Packung des acyloxylierten Harzes (II) mit einer Lösung von Chlorwasserstoff zu perkolieren, bis das Carboxylat vollständig gegen Chlorid ausgetauscht ist.

Als Lösungsmittel eignet sich grundsätzlich jedes wasserfreie organische Lösungsmittel, das nicht mit Chlorwasserstoff reagiert und für diesen ein hinreichendes Lösevermögen besitzt. Vorzugsweise wird Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann sowohl mit einer vorbereiteten Lösung von Chlorwasserstoff als auch mit einer durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in

WO 01/85758 PCT/EP01/05416

3

einen mit dem Lösungsmittel und dem acyloxylierten Harz (II) beschickten Reaktor in situ erzeugten Lösung durchgeführt werden.

Das folgende Beispiel verdeutlicht die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

Beispiel

In einen Doppelmantelreaktor zur Festphasen-Peptidsynthese (zylindrisches Glasgefäss mit

Temperiermantel und Glasfritte im unteren Teil) wurden 5 g trifluoracetoxyliertes Harz (II)

gegeben und mit 20 ml Dichlormethan versetzt. Durch die Fritte wurde zunächst für

10 min Stickstoff geleitet und die Anordnung auf 5 °C gekühlt. Dann wurde durch die

Fritte ein schwacher Chlorwasserstoffstrom geleitet, wobei der aus dem Reaktor

entweichende überschüssige Chlorwasserstoff in Waschflaschen mit Natronlauge

15 absorbiert wurde. Nach ca. 10 min wurde die Lösung abgesaugt und durch frisches

Dichlormethan ersetzt. Anschliessend wurde wiederum für ca. 10 min Chlorwasserstoff

eingeleitet. Dieser Vorgang wurde insgesamt fünfmal durchgeführt. Danach wurde das

Harz unter Stickstoff abgesaugt und über Nacht bei 30 °C getrocknet. Das so erhaltene

polymergebundene 2-Chlortritylchlorid wies in der Bindungskapazität für Aminosäuren

keine signifikanten Unterschiede zu dem kommerziell erhältlichen Produkt auf.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel

5

worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass der entsprechende Carbonsäureester der Formel

10

worin R eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Haloalkylgruppe bedeutet, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel behandelt wird.

- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder Trifluormethyl ist.
 - 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als organisches Lösungsmittel Dichlormethan verwendet wird.

WO 01/85758 PCT/EP01/05416

- 4. Verfahren einem der Ansprüch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mehrmals mit frischer Lösung wiederholt wird.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung von Chlorwasserstoff im organischen Lösungsmittel in situ durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas hergestellt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine
 Packung des polymergebundenen Carbonsäuretritylesters (II) mit der Lösung von Chlorwasserstoff im organischen Lösungsmittel perkoliert wird.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/85758 A3

(51) Internationale Patentklassifikation7:

C08F 8/18

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP01/05416

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 2001 (11.05.2001)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 00110039.5

12. Mai 2000 (12.05.2000)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38. CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEININGHAUS, Carsten [DE/CH]; Terbinerstrasse 73, CH-3930 Visp (CH).

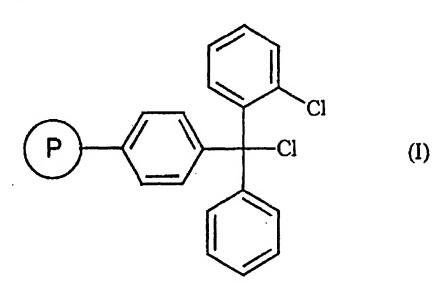
(74) Gemeinsamer Vertreter: LONZA AG; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYMER-BONDED 2-CHLOROTRITYL CHLORIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYMERGEBUNDENEM 2-CHLORTRITYLCHLORID



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing polymer-bonded 2-chlorotrityl chloride of formula (1), wherein P means a polymer support, preferably cross-linked polystyrene, by reacting a corresponding carboxylic acid with hydrogen chloride. The method enables the support resin from the solid-phase peptide synthesis produced after the splitting-off of the peptide to be re-used.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel (I), worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Chlorwasserstoff. Das Verfahren ermöglicht die Wiederverwertung des nach der Abspaltung des Peptids anfallenden Trägerharzes der Festphasen-Peptidsynthese.



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders. ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent

(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- Ersindererklärung (Regel 4.17 Zisser iv) nur sür US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 31. Januar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr \text{\text{nal Application No}} PCT/EP 01/05416

	FICATION OF SUBJECT MATTER C08F8/18		
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific	ation and tPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed by classification COSF C12N COSK CO7K	on symbols)	
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent that s	such documents are included in the fields so	earched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data ba	se and, where practical, search terms used	1)
PAJ, W	PI Data, EPO-Internal		
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel	evant passages	Relevant to claim No.
Α	WO 92 22591 A (RESEARCH & DIAGNOS ANTIBODIES) 23 December 1992 (199 page 7, paragraph 2 -page 10, par claims 1-21	92-12-23)	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 612, 26 December 1996 (1996-12-26) & JP 08 217794 A (BIO KOSUMOSU K. 27 August 1996 (1996-08-27) abstract	K.),	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11 August 1987 (1987-08-11) & JP 62 054703 A (KANEGAFUCHI CHE CO., LTD.), 10 March 1987 (1987-0 abstract		1
Y Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Y Patent family members are listed	in annex.
* Special co	alapsorias of cited documents :		-
A docume	ategories of cited documents : ent defining the general state of the art which is not the state of the art which is not the state of t	*T* later document published after the inte or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention	the application but eory underlying the
filing o	date	"X" document of particular relevance; the cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered novel or cannot be about the document.	be considered to
which citatio	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	involve an inventive step when the do "Y" document of particular retevance; the cannot be considered to involve an in document is combined with one or mo	claimed invention ventive step when the
other	means ent published prior to the international filling date but	ments, such combination being obvior in the art. *8* document member of the same patent.	us to a person skilled
	han the priority date claimed actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	
3	0 October 2001	07/11/2001	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Permentier, W	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr anal Application No
PCT/EP 01/05416

ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
US 4 346 187 A (G. M. NICHOLS) 24 August 1982 (1982-08-24) claims 1-19	1
	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Interr 'nnal Application No PCT/EP 01/05416

Patent documen cited in search rep	- 1	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9222591	· A	23-12-1992	US	5198531	Α	30-03-1993
			AU		Α	12-01-1993
			DE	69213401	D1	10-10-1996
			DE		T2	27-02-1997
			ΕP	0543986	A1	02-06-1993
			JP	2722392	B2	04-03-1998
			JP	6502679	T	24-03-1994
			WO	9222591	A1	23-12-1992
			US	5563220	Α	08-10-1996
JP 08217794	Α	27-08-1996	NONE			
JP 62054703	Α	10-03-1987	NONE			
US 4346187	Α	24-08-1982	CA	1097446	A1	10-03-1981
			DE	2816230	A1	26-10-1978
			FR	2388017	A1	17-11-1978
			JP	54072252	Δ	09-06-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr 'nnales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05416

A. K	LA	SSIFI	ZIERUNG	DĘS	ANMEL	DUNG	SGEGEN	STANDES
IP	(7	C08F8	/18	8			

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

8. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiener Mindestprüfstoff (Klassifikalionssystem und Klassifikalionssymbole) $IPK \ 7 \ C08F \ C12N \ C08K \ C07K$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegrifte)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
	Bozsic many control co		
A	WO 92 22591 A (RESEARCH & DIAGNOS ANTIBODIES) 23. Dezember 1992 (19 Seite 7, Absatz 2 -Seite 10, Absa Ansprüche 1-21	92-12-23)	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 612, 26. Dezember 1996 (1996-12-26) & JP 08 217794 A (BIO KOSUMOSU K. 27. August 1996 (1996-08-27) Zusammenfassung	K.),	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11. August 1987 (1987-08-11) & JP 62 054703 A (KANEGAFUCHI CHE CO., LTD.), 10. März 1987 (1987-0 Zusammenfassung	M. IND. 3-10)	1
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patenttamilie	
*Besonder *A* Veröffe aber r *E* ätteres Anme *L* Veröffe schelr ander soll or ausge *O* Veröffe eine E *P* Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : Intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, Intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, Intlichung, die gedoch erst am oder nach dem internationalen Intlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweitelhaft er- nen zu tassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden ter die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie Intlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröftentlichung mit Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselber	I worden ist und mit der r zum Verständnis des der oder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindur chung nicht als neu oder auf achte werden utung; die beanspruchte Erfindur eit beruhend betrachtel einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Re	cherchenberichts
3	0. Oktober 2001	07/11/2001	
Name und	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern anales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05416

(atopo int	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	mondon Tella	Date Approval Ma
(ategorie	Bezeichnung der Veröttentlüchung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kom	unenden lebe	Betr. Anspruch Nr.
4	US 4 346 187 A (G. M. NICHOLS) 24. August 1982 (1982-08-24) Ansprüche 1-19		1
			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung. . . die zur selben Palentfamilie gehören

Intem: nales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05416

lm Recherchenbericht ungeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung	
WO	9222591	Α	23-12-1992	US	5198531	Α	30-03-1993	
				AU	2238992	Α	12-01-1993	
				DE	69213401	D1	10-10-1996	
				DE	69213401	T2	27-02-1997	
				EP	0543986	A1	02-06-1993	
				JP	2722392	B2	04-03-1998	
				JP	6502679	T	24-03-1994	
				WO	9222591	A1	23-12-1992	
				US	5563220	Α	08-10-1996	
JP	08217794	Α	27-08-1996	KEINE				
JP	62054703	Α	10-03-1987	KEINE				
US	4346187	A	24-08-1982	CA	1097446	A1	10-03-1981	
50	.0.0107	• •	2. 10 1302	DE	2816230		26-10-1978	
				FR	2388017		17-11-1978	
				JP	54072252		09-06-1979	